

SINTESIS DE ESTEROIDES A PARTIR DE MATERIAS PROVENIENTES DE FUENTES NATURALES NACIONALES

Lic. José Alberto Ruiz García, Investigador Titular.

Departamento de Síntesis Química, Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Apartado Postal 16042, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

23 de noviembre de 1999.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS.

El desarrollo de la síntesis de esteroides ha sido estimulado por la diversidad de aplicaciones terapéuticas que presentan estos compuestos, por su elevado valor comercial y su estabilidad en el mercado por más de 40 años. Cada familia de fármacos esteroidales (estrógenos, andrógenos, progestinas y corticosteroides), fue descubierta durante las investigaciones realizadas en el sistema endocrino de mamíferos. Las cantidades infinitesimales de estos agentes presentes en los tejidos dificultó el trabajo endocrinológico inicial, por lo que resultaba obvio que debían buscarse otras fuentes que pudieran definir la estrategia de su obtención en el futuro. El potente efecto biológico de estos compuestos, así como la complejidad de su estructura representó un estímulo para la comunidad de químicos sintéticos, en función de este objetivo.

Los trabajos iniciales consistieron principalmente en su síntesis parcial a partir de compuestos obtenidos de fuentes naturales abundantes. Con el tiempo, algunos esteroides naturales han sido preparados por síntesis total, pero aún ninguno de estos procesos ha probado ser comercialmente competitivo con los establecidos por síntesis parcial.

Desde que las propiedades anabólicas de los andrógenos fueron confirmadas, muchos derivados sintéticos han sido producidos con la expectativa de usarlos para ocasionar un efecto anabólico sin actividad androgénica. Por otra parte, los desórdenes patológicos asociados con los andrógenos, entre los que se encuentra el cáncer prostático, han motivado que se busquen alternativas no quirúrgicas para tratar de solucionar este mal a través de las premisas de que un padecimiento hormonal debe tratarse con hormonas; o sea, con compuestos que tengan efectos de inhibición o reducción en el sitio de acción de los andrógenos por un antagonismo competitivo. Hasta el momento, se han desarrollado numerosos fármacos de origen esteroide que muestran una variada cantidad de efectos antiandrogénicos de acuerdo con el punto donde actúan y el mecanismo de acción que presentan.

Teniendo en cuenta la existencia en Cuba de fuentes naturales abundantes para la obtención de materias primas esteroidales (hecogenina y fitosteroles) tales como: aceite de cera de caña de azúcar, subproducto de las plantas de cera refinada y jugo de henequén, subproducto de la producción de fibra, se adoptó como hipótesis de trabajo que ellas pudieran ser puntos de partida para la síntesis de compuestos con actividad potencial anabólica, androgénica y antiandrogénica, al igual que sucede con la diosgenina y el estigmasterol, los cuales deben ser importados por Cuba. En este contexto, el objetivo general de la Tesis fue el diseño de nuevas vías de síntesis y nuevos derivados esteroidales funcionalizados en el anillo C con posible actividad anabólica y(o) androgénica y halogenados en las posiciones 4 y 6 de los anillos A y B con actividad antiandrogénica potencial, a partir de dichas fuentes naturales.

El término esteroide se ha reservado sólo para aquellos compuestos que presentan una marcada acción sobre el organismo humano, es decir, los esteroides terapéuticamente activos, como las hormonas sexuales, los corticosteroides y anabólicos, todos de gran valor terapéutico. Muchos de estos compuestos se encuentran en los mamíferos (incluyendo al hombre) en muy pequeñas cantidades, por lo que su obtención es muy compleja y costosa a partir de dichas fuentes. El hombre se ha visto precisado a desarrollar otras vías de obtención, tales como la síntesis química y la transformación microbiológica a partir de materias primas que se extraen de fuentes vegetales naturales. Este es el caso de las sapogeninas, los alcaloides y los esteroides que se encuentran en la naturaleza en cantidades relativamente abundantes.

Entre las fuentes naturales que han sido utilizadas mundialmente, se encuentran algunas especies del género *Dioscorea* como el barbasco y del género *Agave* como el sisal. En Cuba existe el henequén, una variedad del *Agave* cuyos estudios fitoquímicos más recientes fueron realizados por investigadores cubanos. Especies del género *Solanum* también han sido estudiadas por su elevado contenido en solasodina. Entre las fuentes más importantes en estos tiempos están las grasas y los aceites vegetales, los cuales son ricos en esteroides. El aceite de cera de caña de azúcar es una fuente natural importante por su gran contenido en mezclas de fitosteroides, a partir de los cuales, se obtienen precursores esteroidales avanzados, androstendiona y androstadiendiona, para la síntesis química.

Los andrógenos son esteroides que regulan las características fisiológicas más importantes y el comportamiento sexual en varones. Estos tienen tres efectos principales: regulan la función de la próstata y la vesícula seminal, actúan como anabólicos y son responsables de la expresión de los caracteres sexuales secundarios. Debido a que los esteroides anabólicos promueven la síntesis de proteína en el sistema muscular, estos fármacos encuentran una importante aplicación en el tratamiento médico, pues aceleran la cicatrización de lesiones y promueven la regeneración muscular después de una operación quirúrgica.

Varios investigadores resumieron las principales modificaciones estructurales realizadas a la testosterona, con el fin de obtener derivados con una acción androgénica y anabólica superior o igual a esta hormona natural. Los primeros estudios consistieron en la síntesis de la 17 α -metiltestosterona, cuyas modificaciones condujeron a la obtención de agentes anabolizantes activos orales. Dos de estos derivados hidroxilados fueron la oximesterona y la oximetolona. Estos fármacos tienen al menos tres veces la actividad anabólica y la mitad de la actividad androgénica de la metiltestosterona.

Continúa en la página 170.

SINTESIS DE ESTEROIDES A PARTIR DE MATERIAS PROVENIENTES DE FUENTES NATURALES NACIONALES

Los antiandrógenos son sustancias sintéticas, la mayoría derivados esteroideos y han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas a los andrógenos. Entre los antiandrógenos de origen esteroideo se encuentran los estrógenos, que tienen acciones propias sobre los tejidos genitales diferentes de las acciones de los andrógenos y así, antagonizan con estos últimos. La progesterona está más cerca de ser un antiandrógeno, aunque muy débil. Algunos de los antiandrógenos más potentes son derivados de ella, pero presentan actividad progestacional, por lo que se limita su uso en pacientes del sexo masculino. La espironolactona se utiliza en forma de crema, para el tratamiento del acné, hirsutismo y otras enfermedades. La medrogestona, que inhibe la conversión de testosterona a dehidrotestosterona, así como la síntesis de testosterona y progesterona. El acetato de clormadinona, que inhibe el crecimiento hiperplásico de la próstata. El acetato de ciproterona, uno de los más potentes antiandrógenos, que compite con la dehidrotestosterona, inhibe la espermatogénesis y disminuye el crecimiento de la próstata inhibiendo la 5α -reductasa, pero afecta la potencia sexual. Se plantea que la actividad de estos compuestos se debe a la estructura casi plana de la molécula, a la presencia de dobles enlaces en 4(5) y 6(7), a la esterificación de sustituyentes en el carbono 17 y a la presencia de sustituyentes electroaceptores en posición 6. La introducción de un halógeno en esta posición hace que la reducción enzimática de la testosterona no transcurra de igual forma, ya que este interfiere en la deslocalización electrónica de la cetona α,β -insaturada y desestabiliza la molécula. Por otra parte, la insaturación en ese lugar le confiere resistencia al metabolismo de la progesterona. Mientras que, la combinación 3-ceto-4,6-dien-6-halo-pregnano también elimina la posibilidad de la formación del metabolito 5α -reducido. Con la introducción de Br, F y Cl en la posición 6, se logra una actividad antiandrogénica del 73, 46 y 31 % respectivamente. Se han encontrado propiedades antiandrógenas en compuestos de estructura no esteroidea tales como la flutamida y la hidroxiflutamida, que inhiben el reconocimiento del andrógeno por el receptor, y se utilizan en la terapia de la hiperplasia y del carcinoma prostático; el anadron que se reconoce como un agonista androgénico parcial y el ketoconazol, un agente antifúngico que ha mostrado un efecto antiandrogénico en tratamientos de micosis crónica y se sabe que es un inhibidor de la enzima citocromo P-450. La limitada utilidad clínica en su empleo como antiandrogénicos hace necesario el estudio de nuevas alternativas que en general disminuyan al máximo los efectos colaterales y expresen mayor potencia antiandrogénica.

La tesis está estructurada en cuatro capítulos, además de Conclusiones, Recomendaciones, Bibliografía (general y propia del autor), Agradecimientos. Consta de 96 páginas de texto y 70 en las que se insertan 44 figuras y 26 tablas. Se refieren 140 trabajos cuya mitad aproximadamente corresponde a las dos últimas décadas. El autor ha publicado diez artículos, ha presentado 18 trabajos en diferentes foros científicos y cuenta con una patente concedida todos relacionados con la tesis. En anexos se aportan los principales espectros IR, RMN ^1H y ^{13}C , así como los de masa y además, un análisis económico preliminar de los procesos de síntesis de oximetolona y danazol.

El primer capítulo contiene la Introducción en la que se abordan los antecedentes, las hipótesis y los objetivos del trabajo. El segundo corresponde a la revisión bibliográfica y presenta un panorama general acerca de los esteroides anabólicos, androgénicos y antiandrogénicos, sus propiedades farmacológicas y posibles relaciones estructura-actividad, además, presenta una discusión exhaustiva de las 18 reacciones empleadas en la Tesis y se aportan sus mecanismos y su aplicación al campo de los esteroides. El tercero ofrece los materiales y métodos empleados en el desarrollo del trabajo experimental. El cuarto presenta y discute los resultados, apoyado por una buena cantidad de esquemas que muestran los cambios estructurales a partir de los diferentes pasos de síntesis, las tablas correspondientes a las propiedades físicas de los diferentes compuestos sintetizados, así como los datos experimentales de los espectros infrarrojos, de RMN ^1H y ^{13}C , de masa y sus correspondientes análisis elementales para las nuevas estructuras.

Aunque la síntesis de esteroides data de hace más de 50 años y varios cientos han sido sintetizados hasta el presente, en el trabajo se aporta una nueva vía para la obtención de oximetolona a partir de hecogenina de producción nacional. Además, se refiere la obtención de 9 compuestos novedosos de la serie del androstano, cuyo tamizaje farmacológico arrojó actividad anabólica y muy baja actividad androgénica, lo que constituye un importante resultado en la búsqueda de estructuras con una buena relación anabólica-androgénica. Asimismo, se describe un nuevo procedimiento para la síntesis del 11-ceto- $3\beta,12\beta$ -dihidroxi- 5α -espirostano (cetol), que mereció patente de invención, el cual permitió reducir en una etapa la tecnología existente de la síntesis de la dexametasona. Por último, se registraron e interpretaron los espectros de RMN ^{13}C de un gran número de compuestos no descritos con anterioridad, resultados expuestos en dos artículos publicados en revistas internacionales de alto factor de impacto.

Las conclusiones abarcan el diseño de una nueva vía de síntesis de oximetolona, con un incremento del 13 % en el rendimiento del producto respecto al publicado anteriormente. La demostración de que el dieno es una materia prima adecuada para la obtención de derivados de la serie del androstano funcionalizados en el anillo C, aun no descritos, que presentan actividad androgénica y/o anabólica potencial. La secuencia de síntesis más apropiada para la obtención de los derivados de la serie del androstano funcionalizados en el anillo C, conduce a la formación de un epóxido, su oxidación posterior y finalmente, la reacción con el hidrácido correspondiente. Se determinó que el enol éter de androstendiona es el intermediario idóneo para la síntesis del danazol, la metiltestosterona y la metandrostenolona, lo que permitirá una mayor factibilidad de producción de estos principios activos para medicamentos esteroideos en el país. Se demostró que, en la reacción de hidrólisis de la 11β -bromohecogenina, la concentración de álcali es independiente de la posible formación de la olefina y este resultado permitió establecer un procedimiento novedoso en la síntesis de la dexametasona que reduce una etapa y produce un incremento del rendimiento del 10 %, respecto a la tecnología existente. Se encontró que en la bromación y deshidrobromación del sistema 3-ceto-4,6-pregnadieno, en las condiciones empleadas, se produce la transposición del bromo del carbono 6 al 4, dando lugar a estructuras funcionalizadas en los anillos A y B con posible actividad antiandrogénica. Los resultados del estudio preliminar farmacológico revelan la presencia de posibles estructuras, que pueden corresponder a nuevas series de productos con actividad anabólica sin efecto androgénico más marcado que la sustancias empleadas como referencia.